



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The role of BDNF in depression : will the neurotrophin hypothesis sparkle on, long after the glitter of the firework is gone?**

Molendijk, M.L.

### **Citation**

Molendijk, M. L. (2014, June 3). *The role of BDNF in depression : will the neurotrophin hypothesis sparkle on, long after the glitter of the firework is gone?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/25851>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/25851>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25851> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Molendijk, M.L.

**Title:** The role of BDNF in depression : will the neurotrophin hypothesis sparkle on, long after the glitter of the firework is gone?

**Issue Date:** 2014-06-03

## RESUMEN ESPAÑOL Y CONCLUSIONES

### *El papel de BDNF en la depresión*

#### INTRODUCCIÓN

Apoyo neurotrófico es ubicuo en el cerebro donde es de importancia para el funcionamiento normal de la plasticidad neuronal, la memoria y la emoción. El neurotrófico Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) es el principal mediador de apoyo neurotrófico y se ha declarado que la comprensión de varias enfermedades psiquiátricas se puede aumentar cuando se entendiendo la regulación de esta hormona. De acuerdo con la *hipótesis de neurotrofina*, trastornos depresivos surgen de soporte neurotrófico aberrante por BDNF en áreas del cerebro que regulan la emoción. Con los años, esta hipótesis ha ganado apoyo. Además, hay motivo para la creencia de que las medidas de periféricos (especialmente BDNF concentraciones en la sangre) y ciertas variantes genéticas (notablemente BDNF val<sup>66</sup>met) pueden servir como ventanas para funcionamiento neurotrófico en el cerebro.

An medio de una gran expectación, sin embargo, hay dudas con respecto a las predicciones de la hipótesis neurotrofina. Fuentes de duda incluye una falta de conocimiento sobre los determinantes de las concentraciones séricas de BDNF y muchas preguntas clínicas sin respuesta. En esta tesis me dirigí exactamente a este fuentes de duda para crear un modelo (periférica) de funcionar BDNF más refinado en trastornos depresivos (y afines). Importante para mencionar es que en el trabajo actual las estimaciones del efecto sobre las asociaciones de interés se basan en estudios grandes y técnicas meta-analíticas.

Los datos empíricos que forman el corazón de esta tesis y una discusión sobre el se presentan en los capítulos anteriores. Un resumen detallado se presentará en la siguiente sección.

#### RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de nuestros estudios empíricos (por capítulo) junto con la importancia que creo que pueden tener. El primer objetivo de esta tesis, delinear los determinantes de las concentraciones séricas de BDNF, se describe en el **capítulo 2 y 3**. Los **capítulos 4 a 9** estaban destinados a las preguntas clínicas en relación con la hipótesis de neurotrofina.

#### **PARTE I: determinantes**

El **capítulo 2** establece una descripción detallada de los determinantes de las concentraciones séricas de BDNF. Se nota en las personas que no fueron tratadas con antidepresivos y libre de una enfermedad psiquiátrica, que un estado de no-ayuno en el momento de la extracción de sangre, una disminución de sangre posterior en el día, y un mayor duración del almacenamiento de sangre se asociaron con concentraciones de suero BDNF atenuada. Esto fue en contraste con fumar y vivir en una zona urbana, que ambos se asociaron con un aumento de las concentraciones de BDNF. Por último, los sujetos de más edad tenían concentraciones de BDNF séricos más altos, pero esto aplican sobre todo a las mujeres (es decir, un efecto de la interacción entre edad y género).

La importancia de este trabajo es que da los determinantes de las concentraciones séricas de BDNF. Por lo tanto este estudio da una base mejorada para comprender las diferencias interindividuales en las concentraciones séricas de BDNF. Además, el conocimiento de los determinantes es esencial en la prevención de inferencias erróneas de los datos.

En el **capítulo 3** estudiamos arrastre estacional de las concentraciones séricas de BDNF. Los análisis por meses de muestreo mostraron una variación estacional pronunciada. Las concentraciones séricas de BDNF

aumentaron linealmente durante el período de primavera-verano (es decir, equinoccio de primavera) y disminuyeron linealmente durante el período otoño-invierno (es decir, Equinoccio de Otoño). Análisis exploratorios mostraron que la longitud natural del día y el número de horas de sol ambiente (principales factores para arrastrar estacionalidad) en las semanas previas a la extracción de sangre se correlacionó con las concentraciones séricas de BDNF.

Estos resultados se suman a la literatura, ya que ellos dan vías para comprender los factores que regulan la expresión de BDNF. Además, los resultados presentados en este documento son de vital importancia en el diseño y la evaluación de los estudios sobre el BDNF.

## ***PARTE II: la hipótesis de la depresión neurotrófica***

En el **cuarto capítulo** se avanza la comprensión de las asociaciones entre las concentraciones séricas de BDNF y depresión. Encontramos que concentraciones séricas de BDNF son bajas en los pacientes con depresión y libre de antidepresivos respecto a los controles y pacientes con depresión que fueron tratados con un antidepresivo. Las concentraciones séricas de BDNF de personas totalmente remitidos fueron comparables a los de sujetos sanos. Análisis también muestran que las concentraciones de BDNF no estaban relacionados con las características clínicas principales de la depresión, tales como su gravedad.

Este trabajo pone de manifiesto que las concentraciones de BDNF sérico son una característica del estado de depresión que se normaliza en el remisión natural y el tratamiento con antidepresivos. Además, este trabajo muestra que los tamaños del efecto sobre estas asociaciones son pequeñas y que la normalización de las concentraciones séricas de BDNF no se asocia necesariamente con un alivio de los síntomas depresivos.

**Capítulo 5** presenta los resultados de varios meta-análisis sobre las diferencias en concentraciones de BDNF en pacientes con depresión no tratados de antidepresivos, sujetos control sanos y personas con depresión tratados con antidepresivos. El estudio muestra concentraciones de BDNF sérico bajo en pacientes no tratados de antidepresivos en relación con controles sanos y pacientes tratados con antidepresivos. Cuando *publicación-bias* se contabilizó, los tamaños del efecto se convirtieron en pequeña a mediana. Este papel muestra además, en contraste con la creencia previa, que concentraciones de BDNF y la gravedad de la depresión no están relacionados.

Este trabajo es digno de mención, no en que confirma que alteraciones en las concentraciones de BDNF parecen ser manifestaciones periféricas de depresión, pero que muestra que la evidencia de esto es más delgada como se pensaba inicialmente. Una implicación importante de este mensaje es que las concentraciones del BDNF probablemente son de poca utilidad clínica.

En el **capítulo 6** se evaluaron concentraciones de BDNF en pacientes con un trastorno de ansiedad y en controles sanos. Generalmente no encontramos diferencias en las concentraciones séricas de BDNF entre pacientes y controles. Una interacción género-diagnóstico sin embargo se detectó que indica que los pacientes de sexo femenino con un trastorno de ansiedad tenían menores concentraciones séricas de BDNF in relación con los controles de sexo femenino. Esto no se observó en los hombres. Un hallazgo adicional fue que los concentraciones de BDNF no estaban relacionados con las características clínicas de la ansiedad.

Los trastornos de ansiedad imitan la depresión en gran medida, por lo que se espera que concentraciones séricas de BDNF serían bajas en pacientes con esa enfermedad. Este documento no confirma eso expectativa, excepto que las concentraciones del BDNF estaban algo inferiores en pacientes de sexo femenino. Este hallazgo puede sugerir que el BDNF está implicado en la fisiopatología de la ansiedad en las mujeres o, no improbable, un artefacto específico femenino de ser ansioso.

El **séptimo capítulo** se dirigió a la presunta efecto del BDNF val<sup>66</sup>met en BDNF concentraciones, y si, o está efecto es condicionado a la exposición al trauma infantil o otras formas de estrés. En general, portadores de una met alelo tenían reducido BDNF concentraciones cuando expuestos al abuso en la niñez. Además, cuando no expuesto a abusos en la infancia, portadores de una met alelo tenían BDNF concentraciones superiores a val/val individuos (es decir, un val/met- abuso en la niñez efecto de la interacción). La exposición de estrés recientes se asoció con una pequeña disminución en las concentraciones de BDNF.

Trauma o estrés exposición son acordeó a la hipótesis de neurotrofina, el axioma que explique BDNF concentraciones reducidos en personas con depresión. Este documento no confirma esta idea. Aquí se hace reportar un val/met - abuso efecto de la interacción en las concentraciones séricas de BDNF. El grado en que esta interacción puede ser importante (en varios niveles de funcionamiento) será explorado en la investigación futura.

**Capítulo 8** desentrañar si el volumen y el funcionamiento del hipocampo y el rendimiento cognitivo están relacionados con variación en BDNF val<sup>66</sup>met. MRI datos estructurales y funcionales mostraron volúmenes del hipocampo ligeramente más pequeñas en los portadores de un met alelo en relación con los homocigotos val/val. Para la actividad del hipocampo codifica encontramos una interacción de valencia de estímulos y val<sup>66</sup>met tales que los portadores de un met alelo se mostraron mayores niveles de actividad en respuesta a las palabras emocionales.

En este trabajo se promueve la comprensión de la asociación de BDNF val<sup>66</sup>met con el volumen/funcionamiento del hipocampo y el rendimiento cognitivo. Encontramos un pequeño efecto de val<sup>66</sup>met en el volumen del hipocampo. También encontramos que el abuso de la niñez explica diferencias individuales en la actividad de la codificación del hipocampo. Este último efecto se manifiesta de forma diferente en función de val<sup>66</sup>met. Estos resultados, aunque en necesidad de replicación, plantear la cuestión de si los portadores de un met alelo muestran una respuesta anormal del cerebro en los estímulos emocionales cargados. Este mensaje viene con la noción de que no se observaron efectos en el comportamiento junto con las diferencias neurobiológicos.

**Capítulo 9** contiene una revisión y meta-análisis de la asociación entre el BDNF val<sup>66</sup>met y el volumen del hipocampo. Los resultados mostraron que los portadores de un met alelo tenían volúmenes del hipocampo algo más bajos en relación con los homocigotos val/val. Heterogeneidad entre los estudios en las estimaciones del tamaño del efecto fue considerable y esto no se puede explicar por las diferencias demográficas, clínicas y metodológicas entre los estudios. Hemos encontrado una fuerte evidencia de publicación-bias y los tamaños del efecto se redujeron considerablemente en los últimos años. Todo esto llevó a la conclusión de que los volúmenes de hipocampo inferiores no son un verdadero efecto biológico del met alelo, sino más bien un artefacto metodológico.

La idea de que los volúmenes del hipocampo son bajas en portadores de un met alelo se ha convertido en un pilar para la hipótesis neurotrofina (total de citas para el primer artículo sobre esta tema [Pezawas *et al.*, 2005] es más de 500). El meta-análisis sobre este tema se muestra que esta asociación es inexistente y probablemente un artefacto debido a la utilización de estudios de poca potencia.

## MÉTODOS

Antes de presentar los aspectos más destacados de la discusión y mis conclusiones, presentaré en breve las principales fortalezas y limitaciones de los métodos que se he utilizado en esta tesis ya que deben reflejarse en estos cuando interpretar los resultados se presente en este Thesis.

Una fortaleza más destacada es que, básicamente todos los estudios en esta tesis son basados en estudios de mucha potencia estadística. Por eso presentamos estimaciones del tamaño del efecto confiables (Big Data Notable Fidelity). Otro punto fuerte es un nivel de validez alto por que los resultados se logró ajustar para posibles factores de confusión y análisis de subgrupos y moderación. Además, yo busqué activamente para determinar el grado de fiabilidad de nuestros resultados a cabo de meta-análisis.

También estoy muy consciente de las limitaciones de los estudios en mi tesis. En primer lugar, nuestras conclusiones están supeditadas a las medidas de periféricos para medir un proceso central: de la plasticidad neuronal. En segundo lugar, esta tesis elaborada principalmente en datos *cross-sectional* y en ninguno de los estudios los sujetos fueron asignados *ad random* a las condiciones en que se encontraban. Por lo tanto los resultados reportados no son suficientemente convincentes para demostrar causalidad. Por último, los resultados en este documento no se generalizan (directamente) a todas las poblaciones, en particular, no a los jóvenes, los viejos y los enfermos graves.

## DISCUSIÓN

En esta tesis logramos dos cosas importantes: (I) presentamos los determinantes de las concentraciones séricas de BDNF y (II) resolvemos algunas preguntas clínicas con respecto a la hipótesis de la neurotrofina. En conjunto, estos logros tienen implicaciones metodológicas y teóricas importantes que se resumen a continuación. Comenzo con las conclusiones sobre los determinantes de las concentraciones de BDNF.

### **Parte I: determinantes de los niveles séricos de BDNF**

Comprensión sobre determinantes de una variable es vital para venir a conclusiones válidas. Los dos primeros capítulos de esta tesis se describen los resultados de nuestros esfuerzos para comprender los determinantes de los niveles séricos de BDNF.

En esta tesis se descubre una serie de variables que se asocian sistemáticamente con los niveles séricos de BDNF, incluye algunas que cuando no se controlan adecuadamente, se puede venir fácilmente a conclusiones no válidas. Un ejemplo que ilustra esto bien es el efecto estacional de los niveles séricos de BDNF (**Capítulo 3**). Es un hecho que la prevalencia de la depresión es mayor en invierno en comparación con el verano. La estacionalidad en los niveles séricos de BDNF que nosotros encontramos, junto con la mayor prevalencia de depresión en el invierno, sugiere que uno debe controlarse para la temporada cuando se estudia, por ejemplo, la diferencia en los niveles séricos de BDNF entre los pacientes deprimidos y controles sanos. Nuestros datos muestran que esto parece ser cierto, ya que el tamaño del efecto disminuye por no menos de 40 por ciento cuando los análisis están controlados para la temporada en la que se hicieron las mediciones.

Así, nuestro grupo ha aumentado la comprensión de los factores determinantes de los niveles séricos de BDNF. Y claro, todos los hallazgos de **Capítulo 2 y 3** invitan a una perspectiva en que estos determinantes están integrados.

### **Parte II: determinantes de los niveles séricos de BDNF**

#### *Las concentraciones séricas de BDNF - observaciones confirmatorias*

En la línea con lo que se esperaba, el **capítulo 4 y 5** muestran que las concentraciones séricas de BDNF son bajas en los pacientes con depresión no tratados de antidepresivos al respecto a los controles y los pacientes con depresión que fueron tratados con un antidepresivo. Los datos de **capítulo 4 y 5** además indican que las concentraciones séricas de BDNF de personas totalmente remitidos son comparables a los de controles sanos. Así, las concentraciones de BDNF sérico bajo son una característica de *estado* de depresión: evidente durante el estado de depresión y normalizó en remisión completa. También en la línea

de lo que se esperaba es que las concentraciones séricas de BDNF se normalizan en el curso del tratamiento antidepresivo. Todos estos resultados son robustos, ya que se derivan de la estudio más grande (**capítulo 4**) y son confirmados por meta-análisis (**capítulo 5**). Además, encontraron una extensión de la hipótesis de neurotrofina. Es que las pacientes mujeres con un trastorno de ansiedad tienen menores concentraciones de BDNF en relación con controles sanos (**capítulo 6**). Por eso, BDNF podría estar implicado en la fisiopatología de la ansiedad en las mujeres. Por último, y también siguiendo la expectativa es que la exposición a de estrés recientes, como ser despedido (un factor de riesgo general para una enfermedad depresiva), se asoció con una (pequeña) disminución de las concentraciones séricas de BDNF (**capítulo 7**).

Aunque estos resultados eran confirmatoria con el hipótesis de neurotrofina, que exactamente significa no siempre eran tan claro (por ejemplo, los resultados pueden significar la causalidad inversa, para ser discutido). Además, una parte de los datos sobre las concentraciones de BDNF no se confirmó a las expectativas de la hipótesis de neurotrofinas. Los hallazgos no confirmatorias están el tema de la parte que sigue.

#### *Las concentraciones séricas de BDNF – observaciones non confirmatorias*

Una primera constatación que no está en línea con las expectativas que se encontraban en este tesis es que los pacientes con depresión en la fase de remisión temprana de su episodio depresivo, y por lo tanto en gran medida libres de síntomas, tenían concentraciones séricas de BDNF más bajos en comparación con pacientes con una depresión actualmente (**capítulo 4**). Así, este hallazgo no se refiere a la dinámica temporal especificados en la hipótesis de neurotrofina que el apoyo neurotrófico baja debe poner en peligro a convertirse en depresión (es decir, bajo el BDNF → depresión). De hecho, se sugiere la causalidad invertida, donde las concentraciones de BDNF inferiores son una consecuencia de la depresión (es decir, depresión → bajo BDNF).

Otros hallazgos reportados en el **capítulo 4** y **5** que relatan mal con la hipótesis neurotrofina es que BDNF concentraciones no se relacionan con las características clínicas de la depresión, tales como su gravedad y que la regulación de BDNF en el curso del tratamiento con antidepresivos se limita a algunas clases de antidepresivos. El hallazgo sobre la falta de una relación entre las concentraciones de BDNF y las características clínicas (notable el gravedad) no confirma la lógica lineal de la hipótesis de neurotrofina, de la que se puede predecir que los pacientes con mayor gravedad de los síntomas muestran apoyo neurotrófico particularmente baja. Por favor, tenga en cuenta que el **capítulo 5**, un meta-análisis, confirma la ausencia de la asociación entre las concentraciones séricas de BDNF y gravedad de depresión (una asociación en la que la literatura tenía mucha fe). El hallazgo de los efectos específicos de antidepresivos en las concentraciones del BDNF contraste con la predicción de la hipótesis de la neurotrofina de que el aumento de BDNF es un mediador clave de la respuesta a una antidepresiva. De acuerdo con esta predicción se podría esperar que los antidepresivos, que son igualmente eficaces en el tratamiento de la depresión, tendrían efectos similares en las concentraciones de BDNF, que (de acuerdo con nuestros datos, sino también la de los demás) obviamente no tienen. Otro hallazgo que es difícil de conciliar con la hipótesis de neurotrofina es que el grupo de personas con depresión que utilizaron antidepresivos (por un período prolongado y sobre una base frecuente) tuvieron los más altos concentraciones de BDNF junto a una gravedad de depresión más alta (**capítulo 4**). El significa de este hallazgo debe ser que los aumentos en las concentraciones de BDNF periféricas que ocurren en el curso del tratamiento no van paralela con la efectividad clínica de los antidepresivos.

Qué **capítulo 5** añade con respecto a las asociaciones mencionadas es que la literatura es menos fiable como se podía esperar (por ejemplo, el bias de publicación). De hecho, y en contraste con los datos

anteriores y de creencias, Los pequeños estimaciones del tamaño indican además que (cambios en) las concentraciones séricas de BDNF son de poco uso clínico como, por ejemplo, marcador diagnóstico o tratamiento.

En el **capítulo 6** esperaba que las concentraciones séricas de BDNF serían anormalmente bajo en el estado de ansiedad. Los datos, sin embargo, no apoyó esta creencia. En los pacientes masculinos con un trastorno de ansiedad no había observada anomalías en la concentración sérica de BDNF. Sin embargo, nos dimos cuenta de que en las mujeres con un trastorno de ansiedad encontramos concentraciones séricas de BDNF ligeramente bajo en comparación con las mujeres sanas. Por lo tanto, los datos de este capítulo dan fe en el creencia de que el BDNF no está implicado en la fisiopatología de los trastornos de ansiedad. Y, como he explicado (véase la discusión sobre la relación entre las concentraciones séricas de BDNF y estrógenos), las alteraciones en las pacientes femenina pueden ser fácilmente un artefacto específico de estar ansioso sin estar causalmente implicado en la etiología de la ansiedad.

Finalmente, el **capítulo 7** atestigua el axioma predominante de que se ha adelantado en la explicación de las alternancias en la expresión de BDNF relacionados con la depresión: la exposición al trauma.

Claramente, resultados que muestran una falta de ajuste con las expectativas de la hipótesis de neurotrofina son omnipresentes en los estudios que componen esta tesis. Francamente, ninguna de las expectativas que se pueden derivar de este hipótesis se pudo validar plenamente. Y si nos reportamos hallazgos confirmatorias, su respectivo significado no siempre era tan clara (por ejemplo la causalidad inversa). Tal vez estos hallazgos no confirmatorias por no son suficiente para rechazar la hipótesis neurotrofina todavía sí misma, pero juntos significan en mi opinión que la idea inicial de la hipótesis de neurotrofina ya no debe ser acreditado.

#### *La hipótesis de neurotrofina: BDNF val<sup>66</sup>met*

Los **capítulos 7 a 9** exploraron las asociaciones entre una variante en el gen que codifica para el BDNF, val<sup>66</sup>met, para los que funcionalidad se ha demostrado (*in vitro* e *in vivo*) en términos de apoyo neurotrófico. Pruebamos explícitamente la expectativa de que el met alelo, el llamado alelo de riesgo en este lugar, se relaciona con la depresión y fenotipos relatos. Una nota importante es que la exposición al trauma y el estrés se han tenido en cuenta en estos estudios con el fin de modelar las diferencias interindividuales debido a estos factores y su posible interacción con BDNF val<sup>66</sup>met. Sobre la base de la supuesta funcionalidad de este polimorfismo se esperaba que el met alelo estaría asociados con correlaciones establecidas de la depresión, particularmente cuando un persona también estaba expuesto al trauma y/o otras formas del estrés

#### *BDNF val<sup>66</sup>met - observaciones confirmatorias*

Un primer hallazgo confirmatorio (**capítulo 7**) fue un efecto de interacción entre val<sup>66</sup>met y trauma en las concentraciones séricas de BDNF. Este efecto fue tal que portadores de un met alelo habían concentraciones de BDNF reducido, pero sólo cuando se expone al eventos traumáticos. En contraste con las expectativas esto no tiene ningún efecto sobre el comportamiento. Por eso el grado en que este interacción es importante no se ha dilucidado. Además, portadores de un met alelo parecía tener volúmenes del hipocampo algo más bajos en relación con los homocigotos val/val (**capítulo 8**). Por último, la actividad del hipocampo durante la recuperación de estímulos negativos fue diferente en función de val<sup>66</sup>met y la exposición al trauma (**capítulo 8**). Estas observaciones pueden estar en línea con la expectativa de que el alelo met es un alelo de riesgo cuando se toman los fenotipos relacionados con la depresión como medido de resultado.



Sin embargo, también en relación con val<sup>66</sup>met esta tesis reporta resultados que divergen de las predicciones de la hipótesis de las neurotrofina. Estas inconsistencias se detallan a continuación .

#### *BDNF val<sup>66</sup>met - observaciones no confirmatorias*

Los resultados que no estaban en consonancia con la creencia incluidos que val<sup>66</sup>met no era (directamente) asociado con psicopatología, funcionamiento cognitivo, las concentraciones séricas de BDNF, o los patrones de activación del hipocampo (**capítulo 7 y 8**). Además, da cuenta que las constelaciones de eventos/circunstancias que tuvieron un efecto sobre las concentraciones séricas de BDNF y la actividad de la codificación del hipocampo (el met alelo y la exposición al trauma) no se asociaron con resultados esperados a nivel conductual (**capítulo 7 y 8**). Finalmente, y tal vez más concluyente, **capítulo 9** muestra que val<sup>66</sup>met no está asociado con el volumen del hipocampo. Este estudio es importante en general por que pone los efectos nocivos de los estudios de poca potencia y sobre-estimaciones de los tamaños del efecto. Por eso el papel puede ser relevante más allá del val<sup>66</sup>met literatura. Dados estos hallazgos no confirmatorias, creo que val<sup>66</sup>met no es un modelo válido para estudiar el funcionamiento del BDNF en humanas.

#### **Conclusión**

La confianza en una teoría aumenta cuando se confirma con datos pertinentes. Junto con algunos hallazgos consistentes, nuestros datos (y también la de los demás) muestran en gran falta de confirmación universal respecto a la hipótesis de la neurotrofina. Y dónde se establecieron asociaciones esperados (por ejemplo, concentraciones de BDNF anormalmente bajo en el estado de depresión), el significado no era tan clara a menudo (por ejemplo, la causalidad inversa). Por lo tanto, llego a la conclusión, teniendo en cuenta las limitaciones y reconociendo que los resultados están supeditados a parámetros imperfecta, que la evidencia reciente y más confiable en humanos no corrobora la hipótesis neurotrofina y por eso ya no debe ser acreditado en su forma original - volver a la mesa de dibujo.

#### *El trabajo futuro - la mesa de dibujo*

En la mesa de dibujo se me ocurrió algunos objetivos importantes. El uno de estos con mayor importancia es profundizar la comprensión de cómo el funcionamiento neurotrófico puede ser modificada en el estado de depresión (es decir, la validez de constructo) y las consecuencias funcionales de este en la salud (es decir, la validez predictiva). Junto a esto, la dinámica temporal como se especifica en la hipótesis de neurotrofina (es decir, bajo apoyo BDNF → inicio de la depresión) deben ser atrapados, porque la causalidad invertido (es decir, depresión → apoyo bajo BDNF) en la que el apoyo bajo BDNF no marca el comienzo de un episodio depresivo, sino más bien una consecuencia ahora no se pueden excluir (es decir, la validez de constructo). Otros desafíos en el camino hacia progreso incluyen la colaboración en redes de intercambio de datos para resolver, con rigor, algunas cuestiones pendientes (es decir, de validez estadística), para medir más allá de los parámetros individuales de BDNF, para llevar la investigación preclínica y clínica más juntos, y, en paralelamente, para dejar atrás las categorías diagnósticas del DSM en el estudio de neurotrófico funcionamiento (es decir, validez de constructo). Cuando esto se puede establecer, se puede avanzar, tal vez en el final acompañado de la información útil para áreas clínicas.

